

L'ACÉTYLARSAN

DANS LE

traitement des affections syphilitiques
du pharynx et du larynx

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 14 décembre 1925
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph HAMON

né le 23 décembre 1900, à Plurien (Côtes-du-Nord)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »
9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

L'ACÉTYLARSAN

DANS LE

traitement des affections syphilitiques
du pharynx et du larynx

L'ACÉTYLARSAN

DANS LE

traitement des affections syphilitiques
du pharynx et du larynx

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 14 décembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph HAMON

né le 23 décembre 1900, à Plurien (Côtes-du-Nord)



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ.
 Doyen MM. J. LEPINE.
 Assesseur ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, TESTUT,
 FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM	BARD.
Cliniques chirurgicales			ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.			TIXIER.
Clinique ophtalmologique			BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques			COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique			ROLLET.
Clinique des maladies des enfants			NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes			LEPINE (J)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.			MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.			VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie			LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie			ROCHET.
Chimie biologique et médicale			NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie			CLUZET.
Matière médicale et Botanique			HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale			MOREL.
Anatomie			BRETIN.
Histologie			GUIART.
Physiologie			LATARJET.
Pathologie interne			POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales			DOYON.
Anatomie pathologique			COLLET.
Chirurgie opératoire			X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.			PAVIOT.
Médecine légale			PATEL.
Hygiène			ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.			ETIENNE MARTIN
Pharmacologie			COURMONT (P.)
			PIC.
			X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.	X.
Puériculture et hygiène de la première enfance	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUROUX	ROUBIER	SANTY.
GARIN.	TRILLAT	FAVRE	DUNET.
SAVY.	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.)	RHENTÉ.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT Lucien.	ROCHAIX	LEULIER.	NOEL.
PIERY.	CORDIER (V.)	MAZEL.	CORDIER (Pierre).
COTTE.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LANNOIS, président; GARIN, assesseur;
 MM. SARVONAT et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENERÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LANNOIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Pour le très grand honneur qu'il
nous fait de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ SARVONAT

A MES JUGES

A MES MAÎTRES
DES FACULTÉS DE MÉDECINE DE BORDEAUX ET DE LYON,
DE L'HOPITAL MILITAIRE DE BORDEAUX
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Nous nous proposons, dans ces quelques pages, d'étudier les résultats obtenus dans le traitement de la syphilis du pharynx et du larynx par l'acétylarsan, dont deux thèses récentes, l'une de Bouche, l'autre de Mahoux ont déjà montré la remarquable efficacité dans la thérapeutique des accidents primaires et secondaires. Nous nous sommes attaché surtout à étudier les effets de ce médicament sur les lésions tertiaires.

Dans un premier chapitre, nous traiterons de la médication arsenicale : après un bref historique, nous donnerons un aperçu rapide du chemin parcouru depuis la découverte des arsenicaux organiques jusqu'à l'utilisation en clinique des dérivés de l'acide oxy-amino- phényl-arsinique, en particulier de l'acétylarsan.

Dans un deuxième chapitre, seront décrites les manifestations de la syphilis au niveau du pharynx et du larynx.

Puis nous exposerons, après un résumé des différents traitements que l'on oppose à ces lésions, les observations de malades, atteints de syphilis du pharynx ou du larynx,

qui furent traités par l'acétylarsan, avec les enseignements qu'elles comportent.

Un dernier chapitre sera consacré à la posologie du médicament.

Au début de ce travail, nous-tenons à exprimer nos remerciements à ceux qui, par leur bienveillant accueil et leurs conseils éclairés, facilitèrent notre tâche. Que M. le Professeur Lannois, M. le Professeur agrégé Sarvo-nat, MM. les Docteurs Sargnon, Rebattu et Gaillard veuillent bien trouver ici l'hommage de notre reconnaissance.

CHAPITRE I

LA MÉDICATION ARSENICALE

I. — HISTORIQUE

La médication arsénicale date de la plus haute antiquité. Grecs et Romains traitaient déjà par les sulfures d'arsenic les ulcères de mauvaise nature, et Dioscoride codifia le premier l'emploi de l'acide arsénieux.

Au cours des siècles, l'arsenic subit des fortunes diverses. Au Moyen-Age, il eût une certaine vogue. Vers 1300, l'italien Lanfranc, fixé à Paris, vantait les bienfaits de sa fameuse Mixture, que Guy de Chauliac, Ambroise Paré, van Swieten utilisèrent souvent par la suite.

Au début du XIX^e siècle, Biett employait l'arséniate d'ammoniaque dans le traitement des syphilis anciennes, rebelles au mercure. Vers 1850, Hunt discutait de la valeur comparée du mercure et de l'arsenic dans la thérapeutique des accidents secondaires. Ricord prescrivait la Liqueur de Donovan-Ferrari. Mais ces médecins ne

voyaient dans l'action du médicament qu'une action tonique et non spécifique.

C'était au surplus une arme redoutable, dangereuse à manier. Acides arsénieux et arsénique, arséniate de soude et arséniate de potasse, telles étaient les seules formes sous lesquelles s'administrait l'arsenic.

Cependant, les composés organiques étaient déjà connus : la liqueur fumante ou oxyde de cacodyle avait été découverte par Cadet de Gassicourt (1760), l'acide cacodylique par Bunsen (1837), l'acide méthylarsénique par Bayer (1858), l'arsénanilide par Béchamp (1863). Mais ce n'était encore là que curiosités de laboratoire. Pourtant, Bunsen savait que l'acide cacodylique possède la même proportion d'arsenic (71,5 p. 100) que l'acide arsénieux, mais ne présente, contrairement à celui-ci, qu'une toxicité à peu près nulle. Idée qui devait porter ses fruits une soixantaine d'années plus tard.

II. LES ARSENIKAUX ORGANIQUES :

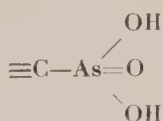
LES ARSÉNOBENZÈNES ET L'ACÉTYLARSAN

Il appartenait en effet à Armand Gautier, après ses recherches sur la présence normale de l'arsenic dans nos tissus, de préciser une notion essentielle : pour une égale teneur en arsenic, les dérivés organiques de ce métalloïde sont moins toxiques que ses combinaisons minérales et permettent par conséquent l'administration de doses plus élevées du précieux médicament. « Toute la question de

la thérapeutique arsenico-organique a cristallisé autour de la molécule des cacodylates » dit le Prof. Richaud. A. Gautier commença en effet par étudier l'action physiologique de ces sels.

Administrés par la bouche, ils incommode le malade et peuvent même déterminer des accidents toxiques. Le savant français conseille la voie sous-cutanée ; c'est la voie de choix. Mais il continue à rechercher des arsénicaux organiques aptes à être administrés *per os*. Avec Mouneyrat, il obtient le méthylarsinate sodique ou arrhé-nal, ainsi que d'autres corps dérivés.

« Dans ces corps, l'arsenic imprime son caractère et ses puissantes aptitudes à l'édifice dont il est l'âme. Mais grâce à l'union de l'As. au carbone organique, sa pointe redoutable a été émoussée, et de corps vénéneux on a fait des médicaments presque inoffensifs. » Heureuse découverte : par des modifications, des substitutions dans les chaînes latérales, tout en respectant la structure essentielle d'un noyau commun :



on allait arriver à découvrir une foule de corps analogues.

Parallèlement se poursuivait l'étude de la pharmacodynamie et de l'action physiologique des nouveaux arsénicaux.

En 1900, A. Gautier signalait les remarquables ré-

sultats obtenus avec les cacodylates et l'arrhéнал dans les syphilis secondaires et tertiaires. En 1901, à l'hôpital St-Louis, Brocq constate les heureux effets des arsénicaux dans des cas rebelles au traitement mercuriel. Mais ce ne sont encore que des adjuvants, employés dans les traitements mixtes, comme susceptibles de renforcer l'action spécifique du mercure.

En 1902, le vétérinaire Marchal, expérimente l'arrhéнал sur des chevaux atteints de dourine. Cette maladie est une trypanosomiase, une sorte de syphilis chevaline, et l'arrhéнал se montre efficace.

En 1903, Laveran opère avec succès sur les petits animaux de laboratoire : les trypanosomes disparaissent sous l'action de l'acide arsénieux, mais il y a des accidents locaux, dus à la causticité de l'acide et les récidives sont fréquentes.

Peu à peu se fait jour l'hypothèse d'une certaine parenté entre les trypanosomiasés notamment la dourine, et la syphilis. Lorsqu'en 1905, Schaudinn découvre le tréponème pâle, apparaît la notion d'une action véritablement spécifique, antitreponémique de l'Arsenic.

En 1902 nous arrive d'Allemagne un composé arsenical dénommé atoxyl qui était pour nous une vieille connaissance, puisqu'il avait été découvert par Béchamp (de Montpellier) en 1863. Des recherches expérimentales montrent l'efficacité de ce corps dans le traitement des trypanosomiasés (Blumenthal et Igersheim).

Ehrlich l'abandonne, parce qu'il ne détruit pas les parasites *in vitro*.

Thomas et Breinls (de Liverpool) mettent cependant en évidence son action trypanocide. Ils traitent même avec

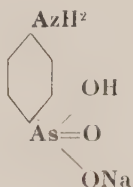
succès quelques syphilitiques. Mais en 1907, Salmon et Hallopeau signalent de graves accidents oculaires consécutifs à l'emploi de l'atoxyl chez de tels malades.

Ehrlich reprend alors l'étude de l'atoxyl. Le problème est celui-ci : trouver un médicament dont l'action curative soit portée au suprême degré, et dont, par contre, la toxicité soit abolie. Ainsi serait réalisée la dissociation tant cherchée du pouvoir curateur C et de la dose toxique en T qui jusqu'ici ont presque marché de pair. Il faut que le rapport C/T qui, pour l'acide arsénieux est voisin de l'unité, devienne une fraction de l'unité aussi petite que possible, en d'autres termes, que le parasitotropisme du médicament soit supérieur à son organotropisme. D'après Ehrlich, l'action antiparasitaire ne sera possible que s'il y a affinité chimique entre les groupes toxophores du médicament (le poison qui imprègne la pointe de la flèche, suivant son schéma) et les constituants du protoplasma du spirochète. Hypothèse dont le chimiste de Francfort voit la vérification dans le fait suivant : tous les dérivés de l'arsenic dans lequel ce corps est pentavalent (c'est-à-dire dont toutes les affinités chimiques sont satisfaites) ne produisent aucun effet thérapeutique, alors que celui-ci se produit lorsque ce corps est à l'état trivalent.

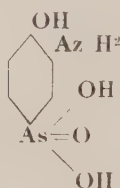
Tous les biochimistes n'admettent point la conception que se fait Ehrlich de l'arsénothérapie. Nous verrons qu'elle est battue en brèche par les travaux récents de M. Fourneau et de ses collaborateurs. Il n'en est pas moins vrai que nous lui devons la découverte du salvarsan.

Ehrlich et les chimistes allemands donnent la véritable

constitution de l'atoxyl. C'est le sel sodique de l'acide para-amino-phénylarsénique.

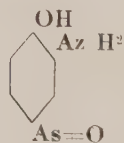


Comme il semble n'exercer aucune action parasiticide in vitro, il est abandonné. Par une série de réactions appropriées, Ehrlich arrive au corps suivant :



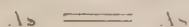
C'est l'acide métamino-paraoxy-phénylarsinique.

L'arsenic y est pentavalent, relativement peu toxique, mais l'emploi de doses élevées détermine cependant chez la souris des tremblements et des mouvements convulsifs (indice d'une atteinte du système nerveux central, d'après Rôthig). Une nouvelle modification de cette molécule donne naissance à l'oxyde de métaminoparaoxyphénylarsine :



L'arsenic y est trivalent. Ce serait presque le médica-

ment idéal pour Ehrlich, si son action spirillicide très énergique n'était doublée d'une toxicité redoutable. La réduction, poussée plus loin, transforme cet oxyde en un corps appartenant au groupe des dérivés arsénoïques, de formule générale : $R-As=As-R$. C'est le dioxy-diamino-arsénobenzène :



L'arsenic y est à l'état trivalent, le groupement oxyhydrile en position para, toutes conditions nécessaires et suffisantes, suivant Ehrlich, pour diminuer la toxicité et porter au maximum l'efficacité thérapeutique du médicament.

Les acides arsiniques, dit le chimiste allemand, à l'état de sels neutres, n'ont pas d'action spirillicide *in vitro*, à l'inverse des dérivés à As trivalent. Il est naturel de penser qu'ils sont réduits dans l'organisme, avant de devenir aptes à la lutte antiparasitaire. Combien plus logique dès lors semble l'emploi des composés à As trivalent, dont l'efficacité est déjà évidente *in vitro*.

De plus, les acides arsiniques déterminent chez l'animal des troubles nerveux (v. plus haut, exp. de Röthig) ; chez l'homme, l'amaurose, accidents qui ne sont pas observés après l'administration d'arsinoïques.

Telles sont les conclusions d'Ehrlich. De nombreux chimistes s'engagent dans la voie qu'il a si heureusement inaugurée : Danysz prépare le luargol, Mouneyrat, le galyl (1913). Lehnhoff-Wyld, le sulfarsénol.

Or, en 1921, M. Fourneau, reprenant en France l'étude des acides arsiniques, fait les constations suivantes :

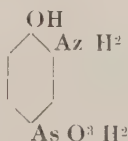
1° L'action in vitro ne détermine pas nécessairement l'action in vivo ;

2° Les arsénoïques ne sont pas toujours actifs in vitro ;

3° Ils ne sont pas toujours plus actifs in vivo que l'acide dont ils dérivent. C'est le cas pour l'acide oxyaminophénylarsinique comparé au 606, par Ehrlich lui-même : « Le rapport C/T pour cet acide est, dit-il, le même que pour le 606 ». Parfois même, les acides sont plus actifs : c'est le cas pour l'acide dichlorophénolarsinique comparé à l'arsénoïque correspondant.

4° Il n'est pas démontré que les accidents nerveux sont imputables à la seule fonction arsénoïque. M. Fourneau a trouvé des impuretés dans les corps expérimentés : notamment, dans l'atoxyl, une certaine quantité d'arsanilate de soude qui devrait être rendue responsable des cas d'amaurose signalés.

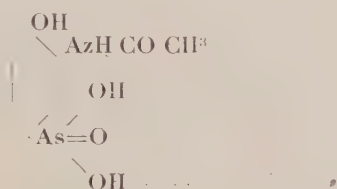
Un certain nombre d'acides arsiniques sont préparés. Mais les essais effectués prouvent d'abord la supériorité incontestable de l'acide oxyaminophénylarsinique, de préparation très délicate.



M. Trefouel obtient le sel de soude de cet acide ; c'est

le dérivé 189, dont la solution aqueuse noircit en quelques minutes à l'air. L'étude expérimentale faite par MM. Lé-
vaditi et Navarro-Martin montre l'action curative mani-
feste du 189 dans les trypanosomiasés, dans les spirilloses
et notamment dans la syphilis. Dans aucun cas, sauf après
l'injection de doses limites, il n'a été observé d'accidents
chez les animaux.

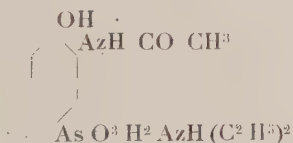
Du dérivé 189, les chimistes passent au dérivé acétylé
190 : c'est l'acide oxy-acétyl-amino-phénylarsinique :



pratiquement insoluble dans l'eau.

Le sel sodique de cet acide, qui cristallise avec 3 ou 5
molécules d'eau, peut former des solutions aqueuses con-
tenant 12 à 13 p. 100 de sel anhydre. Mais ces solutions
sont sursaturées et il arrive souvent que le sel se précipite.

Tandis que si l'on s'adresse au sel d'une base organique
— la diéthyl-amine — on obtient un composé très stable :
c'est le para-oxy-méta-amino-phénylarsinate de diéthyl-
amine ou Acétylarsan :



Ce dérivé donne des solutions aqueuses à 25 p. 100,
neutres, très stables, incolores et pouvant être stérilisées.

III. — ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACÉTYLARSAN

M. le Professeur agrégé Sarvonat a essayé la tolérance de l'acétylarsan sur l'animal. Employant successivement les voies sous-cutanées, intra-musculaire et intraveineuse, soit avec l'acide oxy-amino-phénylarsénique, soit avec son sel de soude, soit enfin avec l'acétylarsan, il a obtenu des résultats sensiblement identiques pour ces trois corps et démontrant une parfaite tolérance.

IV. — ETUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ACÉTYLARSAN

1° *Toxicité*. — M. Navarro-Martin, expérimentant le 189 sur des souris de 20 grammes fait les constatations suivantes : la dose de 30 milligrammes est parfaitement tolérée ; à partir de 35 milligrammes, l'intoxication commence et se manifeste par des mouvements convulsifs qui cessent au bout d'un certain temps. La dose de 45 milligrammes est mortelle.

M. Sarvonat (in Th. Bouche) obtient à peu près les mêmes résultats avec l'acétylarsan : la dose mortelle est de 25 centigrammes par kilogramme ; la mort survient à la suite d'une seule injection musculaire. La toxicité de l'acétylarsan est, pour la souris, de l'ordre de la toxicité du cacodylate de soude, réputé peu dangereux (v. Th. Griollet, p. 30).

Chez le cobaye, l'ingestion journalière d'un centigramme détermine la mort en 51 jours, de 5 centigrammes, la mort en 6 jours, de 15 centigrammes, la mort en 4 jours.

En somme, d'après toutes ces expériences, on peut conclure à la tolérance parfaite de l'acétylarsan employé à des doses relativement élevées.

2° *Fixation et élimination de l'acétylarsan.* — L'acétylarsan se caractérise par rapport aux arsénobenzènes, par la faiblesse de sa fixation, dans le sang d'abord, dans l'organisme ensuite (Thoral).

D'après des recherches de MM. Sarvonat et Thévenon publiées dans la thèse de Thoral, chez l'animal, après l'injection soit par voie parenchymateuse, soit par voie intraveineuse, l'élimination se fait en quelques heures surtout par les urines. Chez l'homme après injection parenchymateuse, l'élimination est presque totale en six heures par les urines.

3° *Action sur le sérum.* — M. Rubinstein a signalé (Société de Biologie, 15 janvier 1921) que les arsénobenzènes provoquent facilement la formation d'un précipité arsénical organique au contact du sérum. La formation de ce précipité pourrait jouer un rôle, (Lumière, Pomaret) dans la pathogénie des accidents (crises nitritoïdes, etc.), dont les arsénobenzènes peuvent parfois déclancher l'apparition. Or, l'acétylarsan, dans les mêmes conditions, ne donne aucun précipité.

De même, le pouvoir hémolysant des arsénobenzènes (Flandin et Tzanck, Société de Biologie, 22 février 1921) n'est pas à redouter lorsqu'on emploie l'acétylarsan, qui n'inflige aucune altération aux globules du sang.

CHAPITRE II

SYPHILIS DU PHARYNX ET DU LARYNX

I. — SYPHILIS DU PHARYNX

Le pharynx est un des organes préférés de la syphilis. Si l'accident primaire et la gomme y sont moins fréquents que l'angine secondaire, ils n'en sont pas moins fort importants à connaître en raison d'une symptomatologie toute particulière.

A. — Syphilis primaire

L'accident primaire resta longtemps méconnu. En 1838, Ricord, sur un total de 58 chancres, en note 3 au niveau de la gorge. Roux, Joly, Martellière, Cullerier en publient à leur tour des exemples. Mais Velpeau et d'autres restent encore sceptiques. Il faut les études de Diday (1861),

puis de Legendre (1881) pour emporter les convictions, en montrant l'existence d'une individualité clinique bien caractérisée : le chancre de l'amygdale.

Suivant le siège de la lésion, on distingue :

1° Le chancre du naso-pharynx ou chancre des auestes : avant l'antisepsie, il fut exceptionnellement provoqué par le contact impur de sondes d'Itard. Il se localise volontiers sur la paroi postérieure du pharynx et au voisinage de la fossette de Rosenmüller. Situation profonde qui explique son évolution insoupçonnée. Un catarrhe naso-pharyngien persistant, des bourdonnements d'oreilles réclament une rhinoscopie postérieure qui peut mettre sur la voie du diagnostic de cette lésion rare. Le plus souvent la période secondaire apparaissant en donnera la notion rétrospective.

2° Chancre du pharynx inférieur. C'est celui de l'amygdale linguale, qui se montre alors comme une tumeur grisâtre, irrégulière, ulcérée (Schiffers), et s'accompagne d'une volumineuse adénopathie sous-maxillaire, et sous-sterno-cléido-mastoïdienne.

3° Chancre de l'amygdale. Fournier le dit « assez fréquent » et Mauriac le considère comme l'origine de bon nombre de syphilis ignorées. « Muqueuse sujette à des inflammations répétées, nombreuses cryptes béantes avec arrière-cavités constituant de véritables « chambres de stagnation », voilà des conditions optimales pour le pullulement des tréponèmes. N'a-t-on pas dit que l'amygdale est une sorte de nid tout préparé pour les germinations microbiques ?

Presque toujours unique, s'étalant sur la surface libre de l'amygdale, empiétant rarement sur les piliers, il se présente comme une tuméfaction indurée de la glande. L'adénopathie sous-angulo-maxillaire est constante, parfois bilatérale (Dieulafoy) : ici, comme à l'aîne, c'est une pléiade ganglionnaire groupée autour d'une « étoile de première grandeur », et absolument indolore.

Le chancre peut revêtir des aspects très variés, mais son polymorphisme a été fort exagéré, si l'on en croit Fournier qui systématise ainsi ses différentes formes :

1. *Forme angineuse*. — La moins fréquente, mais aussi la plus insidieuse. C'est en effet « une amygdalite avec un chancre ». Les symptômes objectifs, fonctionnels, généraux sont ceux d'une amygdalite. Le chancre érosif ou sub-ulcéreux, rougeâtre ou au contraire masqué par un exsudat blanchâtre, comme celui des angines banales, semble ne figurer dans le tableau clinique que comme un incident annexe, accessoire.

2. *Forme érosive*. — Assez commune. C'est une érosion grisâtre, opaline, parfois rouge, petite et d'apparence vraiment bénigne, siégeant sur une amygdale hypertrophiée. Les signes fonctionnels sont beaucoup moins marqués que dans la forme précédente. Aussi faut-il, pour faire le diagnostic, s'en rapporter à l'induration — « l'amygdale est dure, pathologiquement dure » — et à l'adénopathie qui comporte tous les caractères du bubon satellite.

3. *Forme ulcéreuse*. — Une ulcération, de la dimension

de l'ongle du pouce, rouge brun ou gris sale, parfois d'un rouge vineux semé de points jaunes, entame et fouille le parenchyme de l'organe. Les troubles fonctionnels sont assez accentués : véritable douleur angineuse avec dysphagie.

Objectivement, on constate l'induration caractéristique.

Parfois, l'ulcération a un aspect gangréneux. Elle suinte, l'haleine est fétide et l'état général touché (Laboulbène et Brocq).

Une variété diphtéroïde est encore décrit par Fournier ; ainsi que la variété gangréneuse, elle est rare et s'accompagne toujours, quelque insolite que cela puisse paraître, de certains phénomènes généraux : état saburral, frissons et réaction fébrile.

B. — Syphilis secondaire

Cinq semaines environ après l'accident primaire, le pharynx devient le siège de manifestations secondaires. Moure considère trois formes : l'énanthème simple, l'hypertrophie, les plaques muqueuses.

1° *Enanthème*. — Le pointillé très fin de l'angine scarlatineuse parsemant la muqueuse déjà rouge, mais plus discret et sans phénomènes généraux, tel est à peu près l'aspect de cette lésion. Le voile est rouge, les amygdales légèrement hypertrophiées. Si le naso-pharynx est atteint — c'est le cas le plus fréquent — l'obstruction tubaire provoque des bourdonnements, voire une surdité passagère.

D'ordinaire, l'énanthème n'existe pas seul et accompagne l'une des formes suivantes.

2° *Hypertrophie*. — L'hypertrophie peut s'étendre à tout le tissu adénoïde si abondant en cette région (anneau lymphatique de Waldeyer). Elle coïncide le plus souvent avec les plaques muqueuses, et porte surtout sur les amygdales palatines. L'amygdale pharyngée est atteinte exceptionnellement : elle est en effet très réduite à l'âge où se contracte la syphilis. Par contre, l'hypertrophie de l'amygdale linguale (Lancereaux, Moure et Raulin) est beaucoup moins rare et est responsable, pour une grande part, de la dysphagie tenace de la période secondaire (Augagneur). Le traitement améliore ces lésions qui cependant ne régressent jamais complètement et tendent à passer à la chronicité.

3° *Plaques muqueuses*. — Ce sont des manifestations classiques, constantes. Elles peuvent être : érosives, papulo-érosives, ulcéreuses, papulo-hypertrophiques. Toute petite lésion, ne créant ni entamure, ni relief (érosive simple), ou au contraire faisant saillie, le plus souvent d'un rouge plus sombre que celui de la muqueuse, tels sont les deux aspects les plus courants. La syphilide papulo-hypertrophique, exagération du deuxième type, est rare sauf dans la moitié postérieure du dos de la langue, qu'elle bosselle « en dos de crapaud ». La syphilide ulcéreuse, assez fréquente, de l'étendue d'une pièce de cinquante centimes, entame le derme, mais n'est pas destructive à la façon d'une ulcération tertiaire. Habituellement rougeâtre, elle prend quelquefois un aspect diphtéroïde.

La déglutition n'est que légèrement douloureuse. Cependant l'évolution de cette angine est traînante surtout chez les fumeurs et chez les gens dont l'hygiène buccale est défectueuse.

C. — Syphilis tertiaire

Les lésions tertiaires du pharynx apparaissent entre la quatrième et la huitième année après le chancre. Toutes les altérations antérieures sont des causes prédisposantes. Une raison anatomique semble expliquer cette localisation : des groupes lymphatiques nombreux parsèment cette région ; c'est sur la glande de Luschka que se développent les ulcérations spécifiques de la voûte du pharynx, qui perforeront plus tard la paroi osseuse pour pénétrer dans la cavité crânienne.

Le plus fréquemment, les lésions siègent sur les parois postérieurs ou latérales du pharynx, sur le voile du palais, sur les piliers postérieurs.

FORMES :

1° *Syphilides ulcéreuses, ulcérations serpiginieuses* (Escat). Elles succèdent à un gonflement hyperhémique de la muqueuse et apparaissent ainsi comme des manifestations secundo-tertiaires. Elles s'étendent « en carte de géographie », mordant de préférence le voile et la base de la luette. Leur fond est gris jaunâtre, leurs bords peu marqués.

2° *Gomme circonscrite*. — C'est une tumeur de petit volume, isolée, rouge pourpre, lisse, évoluant lentement vers une ulcération à bords très découpés, très profonde, bordée d'une aréole rouge.

3° *Syphilome diffus (gomme sous-muqueuse de Fournier)*. — De petites tumeurs gommeuses d'abord isolées, puis agglomérées en nappe constituent une infiltration massive de la muqueuse, présentant sensiblement les mêmes particularités que la gomme circonscrite.

Les symptômes fonctionnels sont variables. « la syphilis peut élire domicile dans le naso-pharynx sans appareil et sans bruit. » Une céphalée frontale, sus-orbitaire, même occipitale, avec des exacerbations nocturnes fait soupçonner la spécificité ; une dysphagie tenace au niveau de l'arrière-gorge (Garel), les troubles de l'ouïe, la sécheresse de la gorge, le besoin constant de cracher, de « hémmer », attirent l'attention du côté du pharynx. Mais bien souvent, l'évolution de la gomme se poursuit sans douleurs ni fièvre.

Si le traitement n'intervient pas, de grands délabrements se produisent. Echancrures, perforations, destruction presque complète, adhérences multiples, telles sont les mutilations auxquelles aboutit la gomme du voile. La voix est nasonnée ; aliments et liquides refluent dans les fosses nasales. Le palais osseux peut être pris lui-même. Grave complication : les os nécrosés s'élimineront sous forme de séquestres, créant des pertes de substance irréparables.

II. — SYPHILIS DU LARYNX

La syphilis du larynx semble avoir été connue des an-

ciens auteurs : Fracastor (1530), Astruc (1836), Morgagni (1764). Au XIX^e siècle, sous le nom de phthisie laryngée, elle était confondue avec la tuberculose (Trousseau et Belloc, 1837). La découverte du laryngoscope (1858) permit de mieux explorer les régions inaccessibles jusqu'à à l'œil de l'observateur.

La syphilis laryngée est moins fréquente que toutes les autres affections spécifiques de cet organe : tuberculose, cancer. D'après Morell-Mackensie, elle ne figurerait que trois fois sur cent parmi les affections du larynx.

A. — Syphilis primaire

Elle est exceptionnelle. Rollet, dans son article du Dictionnaire encyclopédique, dit qu'aucun accident primaire n'a été observé au delà des amygdales. Cependant, quelques cas ont été signalés par Krishaber, Moure, Morell-Mackensie, plus récemment par Sarremonne.

B. Syphilis secondaire

Ses manifestations apparaissent de deux à trois mois après l'infection. Elles sont assez fréquentes. Fournier disait : cinq à six fois sur cent. Par contre, Gouguenheim, pratiquant des laryngoscopies en série, constate que bien souvent des lésions objectives passent inaperçues du malade : une fois sur deux en moyenne.

Toute irritation susceptible d'affaiblir les résistances organiques à ce niveau est à redouter : le froid (Morell-Mackensie), le tabac (Moure), l'alcool, l'abus de la voix.

Parfois, ces différents facteurs s'ajoutent, comme chez ce chiffonnier, cité par Létévant, qui, déambulant et criant par métier à travers les rues, eut vite fait de localiser sur son larynx toute la virulence de sa syphilis.

Morell-Mackensie attache une certaine importance à une « faiblesse héréditaire » de l'organe.

FORMES :

1° *Erythème*. — C'est une rougeur diffuse ou localisée, formée d'un pointillé très serré. Elle tire sur le vermillon, disait Poyet. Le plus souvent, elle siège sur les bords vocales qui revêtent alors un aspect spécial de rugosité, dit « en langue de chat » (Ruault). Parfois, c'est la face postérieure de l'épiglotte qui se trouve atteinte. Il n'y a ni douleur, ni expectoration. Le seul trouble fonctionnel est une dysphonie plus ou moins marquée, qui peut aller jusqu'à l'aphonie. Les lésions régressent sous l'influence du traitement, disparaissant d'abord par places, donnant ainsi aux cordes vocales, une coloration marbrée bien spéciale.

2° *Plaques muqueuses*. — Elles apparaissent en même temps que la roséole cutanée et constituent une véritable roséole du larynx. Ce sont les taches hyperhémiques de Fourmier. Elles n'existent pas seules et, dans la grande majorité des cas, coïncident avec des plaques gutturales. Par exemple. Elles se montrent un peu partout aussi bien sur les cordes vocales que sur les bandes ventriculaires et l'épiglotte, sous la forme de lésions isolées, grisâtres, entourées d'une auréole inflammatoire.

Sur les cordes vocales, elles ont parfois un aspect diphtéroïde (Moure). Ce sont les plaques opalines ou perlées de Fournier. Elles siègent plutôt sur la face supérieure que sur le bord libre (chordite secondaire de Mendel).

D'autres fois, ce sont des érosions lenticulaires en coup d'ongle, que limite toujours un liseré rouge vif. A la période secondaire et sous l'action du même processus, le tissu adénoïde préépiglottique (glande de Lacachie) peut devenir le siège d'une hypertrophie mamelonnée caractéristique.

La symptomatologie fonctionnelle est constituée par une dysphonie particulière : la voix est rauquée et prend un timbre spécial. C'est la *raucesso syphilitica*. La dysphagie douloureuse est le fait de lésions de l'amygdale lingale ou du bord libre de l'épiglotte et est par conséquent moins fréquente.

Ces deux formes sont bénignes. Il n'en est pas de même des suivantes :

3° *Syphilides ulcéreuses*. — Manifestation très précoces (syphilis maligne) ou au contraire très tardives, précédant de peu l'apparition du tertiarisme, elles ont l'aspect d'ulcérations moins destructives, moins creusantes que les gommès, n'entamant le derme que superficiellement. Rarement elles atteignent les dimensions d'un haricot. Elles n'ont pas de siège de prédilection ; aussi la symptomatologie est-elle variable.

Elles peuvent parfois déterminer des accidents d'œdème de la glotte, du chemosis sus et sous-glottique, sous l'influence d'une cause occasionnelle banale ou de cautérisations violentes et intempestives.

4° *Laryngite hyperplasique secondaire de Fournier.* —

« C'est un double état d'érythème et d'infiltration de la muqueuse qui se présente à la fois hyperhémisée et épaissie, constituant une nappe uniforme, sans soulèvements partiels, sans élevures circonscrites. »

On peut rapprocher de cette forme, le syphilome laryngien, décrit par Castex.

Ce sont déjà des manifestations ayant une certaine tendance à la chronicité. Les symptômes qu'elles déterminent sont plus accentués, plus durables que dans les formes précédentes : troubles vocaux persistants, toux et expectoration légères. Leur guérison est au moins une question de mois.

5° *Œdème syphilitique du larynx.* — Complication qui peut constituer une forme clinique, tellement son allure est violente et comporte de dangers. Poyet en donne la description suivante : « C'est un œdème rouge, dur, ayant la consistance de la gomme élastique. Il semble que les tissus soient infiltrés d'un liquide plastique. Lorsque l'ulcération déterminant l'œdème siège sur l'épiglotte, celle-ci ressemble à un bourrelet et est œdématiée dans toute son étendue. Quelquefois, elle n'est tuméfiée que d'un seul côté et paraît alors déviée. Enfin, si la tuméfaction est considérable, elle prend la forme d'un col utérin ou mieux d'une cerise. Cette dernière comparaison nous paraît préférable, car on aperçoit toujours un sillon qui indique le point médian de l'opercule. L'orifice supérieur du larynx, les aryténoïdes même peuvent être complètement masqués. »

De graves phénomènes de suffocation éclatent, nécessitant la trachéotomie d'urgence.

6° Les auteurs décrivent encore d'autres formes, beaucoup moins fréquentes d'ailleurs, telles que les condylomes (Morell-Mackensie, Moure, Lacoarret), tumeurs papillaires d'un blanc grisâtre.

La paralysie d'une corde est parfois observée. Elle peut s'expliquer par une compression du récurrent due à une adénopathie spécifique secondaire (Mauriac, in Th. Boyer, Paris 1897), ou par un simple trouble de la motilité, paralysie seulement apparente, due à l'infiltration des tissus voisins de la corde (Collet). L'examen laryngoscopique permet de faire le diagnostic : la corde paralysée est immobilisée en position médiane ou paramédiane.

C. — Syphilis tertiaire

C'est, dit-on, une localisation relativement fréquente du tertiariisme. Cependant, les statistiques donnent des renseignements peu concordants. Celles de Garel, d'Altenkoffler et Kuhl s'opposent : les premières établies sur un espace de 16 ans (1889-1905) donnent 1 cas pour 135 malades venus à la consultation d'O. R. L., les secondes 15 pour 100 ! Quoiqu'il en soit, il semble bien que ces sortes de lésions se rencontrent moins souvent que par le passé, grâce à des traitements sinon plus efficaces, du moins mieux suivis.

L'homme et la femme semblent payer à cette affection un tribut sensiblement égal. Morell-Mackensie, Beausoleil prétendent cependant que les hommes sont deux fois plus souvent frappés. Peut-être faut-il voir là, entre autres causes prédisposantes, l'effet de l'usage immodéré du tabac.

Quand survient l'accident tertiaire ? Tous les auteurs admettent qu'il est tardif. Mauriac dit : cinq à dix ans après l'infection. Moure place le maximum de fréquence entre la dixième et la vingtième année. Pour Revol, le temps moyen, d'après une statistique portant sur cinquante-neuf cas, est de douze ans.

A toutes les causes occasionnelles déjà citées vient s'ajouter parfois l'influence d'une localisation secondaire antérieure.

FORMES. — « Si l'on voulait être dans la vérité, dit Revol, il faudrait décrire autant de formes de syphilis tertiaire du larynx que l'on voit de malades. » Elles peuvent néanmoins se schématiser assez facilement :

1° *La gomme ou infiltration gommeuse.* — C'est une tuméfaction de la muqueuse diffuse, mal circonscrite, se fondant insensiblement dans les tissus avoisinants, de couleur rouge vif au centre, plus pâle à la périphérie, tendue, non tremblotante comme la déformation en museau de tanche de l'œdème laryngé des brightiques. Cette infiltration n'a pas de siège de prédilection. Son étendue est aussi variable.

Garel accorde une valeur primordiale pour le diagnostic de syphilis à l'infiltration sous-glottique : « à l'examen, pendant la phonation, au moment où les cordes vocales sont rapprochées, on ne voit rien ou presque rien : à peine une rougeur diffuse, une infiltration très légère à la face supérieure des cordes. Pendant la respiration au contraire, la lésion se révèle dans toute son étendue : immédiatement au-dessous de la corde, apparaît une tuméfaction rouge vif, allongée d'avant en arrière, sous forme

d'une demi-éclipse à convexité tournée vers la lumière du larynx. » L'infiltration est uni ou bilatérale. Dans ce dernier cas, les signes fonctionnels sont graves, la dyspnée intense, avec tirage et cornage, est accompagnée d'une toux aboyante. La dysphagie est rare, la voix plus ou moins modifiée. Des crises de suffocation très violentes amènent le malade à l'hôpital.

Infiltration épiglottique. — Cet organe aux bords minces et nets, se détachant nettement d'ordinaire sur le fond laryngé, devient méconnaissable. Ses faces sont boursouflées. Son bord libre est devenu mousse. Les replis aryténo-épiglottiques envahis à leur tour, contribueront à donner à l'image laryngée un aspect assez particulier pour faire soupçonner la syphilis. Le plus souvent, l'infiltration gommeuse prédominera d'un côté. Cette forme est parfois méconnue au début : les signes fonctionnels sont peu marqués ; il faudra que l'ulcération ait succédé à la gomme, ou que d'autres lésions existent dans le voisinage pour que l'attention du malade soit mise en éveil.

Infiltration aryténoïdienne. — A l'examen, l'un des cartilages aryténoïdes apparaît gonflé, rougeâtre, opalin parfois. Les deux sont-ils pris ? Le cas est plus rare, mais a été signalé : une tuméfaction bilobée forme alors la paroi postérieure de l'orifice laryngé. D'ordinaire, l'inflammation spécifique envahit l'articulation crico-aryténoïdienne et encloue le cartilage dont les pivotements sur l'axe réglaient la tension des cordes vocales. Aussi la dysphonie est-elle de règle, ainsi qu'une

toux sèche, rauque, due à l'irritation chronique des zones tussigènes aryténoïdiennes. Une douleur s'irradiant vers l'oreille semble être le signe particulier de cette localisation.

L'infiltration d'une corde, unilatérale le plus souvent, (déformation en fuseau) se traduit par des troubles vocaux plus ou moins marqués (voix crapuleuse). Les bandes ventriculaires elles-mêmes peuvent être atteintes par le processus gommeux : ce serait, d'après Moure, la localisation la plus fréquente.

2° *L'ulcération sera le deuxième stade de l'évolution de la lésion tertiaire non traitée.* — Elle peut paraître primitive, si la gomme n'a pas éveillé l'attention. D'abord légère et superficielle, l'ulcération envahit la profondeur, s'attaque au cartilage qui s'ossifie puis se nécrose. Le processus est plus ou moins rapide, le résultat est le même : au début, une perte de substance à bords saillants et taillés à pic, plus rarement décollés et masquant des clapiers, plus tard une ulcération cratériforme (Poyet) dont le fond se recouvre d'un pus mal lié, adhérent. Lennox-Browne disait justement : la tuberculose ronge, la syphilis mord.

Bien souvent, l'ulcération est unique. Elle peut siéger sur une corde et se signaler par des dentelures du bord libre (aspect serratique). Mais l'épiglotte semble être son lieu d'élection : la syphilis « aime l'épiglotte » (Castex), organe délicat, situé au carrefour des voies aériennes et digestives, soumis par là aux irritations les plus diverses et les plus néfastes : passage de liquides froids ou brûlants, contacts infectants avec des particules venues du

rhino-pharynx. Elle peut être trouée, échancrée. Péronne et Isambert l'ont vue presque entièrement détruite et réduite à un moignon ; Mauriac, sectionnée à sa partie moyenne par un ulcère serpiginieux qui laissait un lambeau se recroqueviller au dessus de la lumière glottique. Dans un cas, cité par Rischawy, la face antérieure de l'opercule s'était soudée à la base de la langue.

Véritable protée (Moure), l'ulcération syphilitique, désorganise et dissocie complètement la charpente laryngée. Elle n'a aucune tendance à la guérison spontanée. Les cartilages nécrosés s'éliminent, entraînant la formation de cicatrices vicieuses qui troubleront profondément l'exercice des deux fonctions primordiales du larynx : phonation et respiration.

3° *Les Péricondrites*. — Elles précèdent parfois l'ulcération. Leur allure sourde, insidieuse coïncide avec une évolution particulièrement rapide. Le cartilage thyroïde est-il atteint, la tuméfaction est visible extérieurement : c'est la carapace de la péricondrite thyroïdienne (Moure). Les aryténoïdes, le cricoïde peuvent être frappés à leur tour, et ainsi la charpente du larynx, peu à peu envahie, ne tardera pas à se nécroser. Ses séquestres s'élimineront vers l'extérieur, créant des phlegmons périlaryngés (Mauriac) ou des trajets fistuleux variés ; vers l'intérieur, déterminant de redoutables complications pulmonaires.

Ces péricondrites peuvent être très précoces : dans un cas célèbre de Fournier, l'infection ne datait que de cinq mois.

En dehors des signes locaux, très nets, des symptômes généraux intenses soulignent la gravité de ces lésions.

4° *Les Paralysies.* — Leur pathogénie reste assez discutée. On observe surtout des paralysies à type récurrentiel. Castex en rend responsable « une névrite due à la compression exercée par des ganglions revenus ultérieurement à leur volume naturel. L'effet survit à la cause sous forme d'une adduction permanente de la corde. » Le laryngé inférieur — gauche, le plus souvent, en raison de son trajet anatomique — peut encore être comprimé par un ganglion tuméfié ou en pleine dégénérescence gommeuse. La corde vocale apparaît en position intermédiaire dite cadavérique. La voix est rauque, bitonale, la respiration libre.

La paralysie respiratoire du larynx décrite par Gerhardt en 1863, appelée aussi paralysie des dilatateurs (Riegel) est la paralysie par excellence de la syphilis nerveuse (Lermoyez et Ramadier ; Collet). Les deux cordes sont en position paramédiane permanente. L'effort phonatoire les rapproche en position médiane ; mais il leur est impossible de s'écarter davantage. Le rétrécissement de la fente glottique entraîne une dyspnée inspiratoire continue et met le malade à la merci d'un accès de suffocation. La voix est relativement peu modifiée, mais l'insuffisance de l'expression respiratoire la rend tremblante et saccadée. Polioencéphalite du noyau ambigu (Lermoyez et Ramadier) ou méningite basilaire englobant les filets nerveux (Collet) ; telles sont les hypothèses émises sur la pathogénie de ce syndrome, qui pour n'être pas dû à l'action du tréponème in situ, n'en doit pas moins être rangé dans le cadre de la syphilis du larynx à cause de ses manifestations cliniques.

D'autres manifestations de la période tertiaire ont encore été signalées :

Une forme pseudo-polypeuse (Moure), véritable dégénérescence diffuse de la muqueuse qui se recouvre de mamelons volumineux, saillants, rouges :

Une forme hyperplasique (Ruault) ou pachydermique :

Une forme hypertrophique chronique (Revol), envahissant la totalité du larynx ;

Toutes trois d'ailleurs ne rétrocedant pas sous l'action du traitement spécifique :

Des épaississements irréguliers des cordes : nodosités, crêtes de coq (Castex) :

Des myosites interstitielles des muscles crico-aryténoïdiens postérieurs.

Complications. — Il en est de fatales, lorsque la gomme s'est ulcérée ou lorsqu'un cartilage s'est nécrosé, puis éliminé : ce sont les cicatrices. Superficielles ou profondes, sténosantes ou non, elles modifient toujours la structure de l'organe. Parfois elles causent de graves méfaits : adhérences sous-glottiques, fixant les cordes dans un état d'apparente paralysie ; rétrécissements diaphragmatiques, occlusions membranoïdes de la glotte (Poyet, Elsberg), lorsque l'ulcération siègeait sur les cordes inférieures. Les troubles fonctionnels s'en déduisent facilement ; on comprend qu'ils puissent revêtir un caractère d'extrême gravité.

D'autres complications surviennent au cours de l'évolution de la lésion tertiaire. L'une des plus redoutables est l'œdème, d'apparition soudaine, imprévue, qui impose la trachéotomie d'urgence.

Des phlegmons périlaryngés, des hypertrophies du tissu cicatriciel (Poyet), des lésions concomitantes de la tra-

chée et du poumon, des lésions surajoutées : tuberculose (Schnitzler, Luc, Castex), diphtérie (Roufflay), cancer, telles sont quelques-unes des complications qui peuvent encore survenir.

CHAPITRE III

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS DU PHARYNX ET DU LARYNX

I. — TRAITEMENT LOCAL ET TRAITEMENT GÉNÉRAL

Le traitement de la syphilis pharyngo-laryngée est à la fois local et général.

Le traitement local eut autrefois de fervents partisans. Poyet le formulait avec un certain luxe. Aujourd'hui, tous les laryngologistes s'accordent pour le réduire au strict minimum : soins hygiéniques, suppression de toutes les causes d'irritation locale. Dans certains cas tenaces, il pourra cependant être un utile auxiliaire : des attouchements prudents seront faits avec une solution de nitrate d'argent au 1/50, de nitrate acide de mercure au 1/30, etc.

Dès que la respiration se trouve menacée, un tubage ou

mieux une trachéotomie pare au danger d'asphyxie. Les ponts membraneux, les brides cicatricielles, après cocaïnisation et adrénalisation, seront sectionnés au galvanocautère. La sténose laryngée sera combattue par l'action lente et progressive de dilatateurs spéciaux.

Mais le véritable traitement est le traitement général, le traitement de toute syphilis, quelle que soit sa localisation. Son efficacité sur les lésions qui frappent le larynx, organe noble par excellence, doué de deux fonctions essentielles à la vie et particulièrement délicates, respiration et phonation, reste subordonnée à la précocité du diagnostic et à l'intensité de l'action thérapeutique. Dans ces conditions, il n'est pas rare qu'à la période secondaire la *restitutio ad integrum* soit complète. A la période tertiaire, au contraire, le pronostic est souvent grave : les lésions sont tellement avancées qu'un traitement, même très énergique, n'entrave point la fonte des tissus, la formation de cicatrices vicieuses, de rétrécissements plus ou moins serrés, le développement d'infections secondaires. Nous savons, au surplus, que l'inflammation spécifique, évoluant tantôt selon le mode aigu, tantôt selon le mode chronique, aboutit à deux sortes de lésions : les unes, syphilides vraies, à marche rapide et susceptibles d'être heureusement influencées par le traitement, les autres, dites lésions parasymphilitiques, telles que cicatrices d'ulcérations, productions pseudo-polypeuses ou hypertrophiques, rebelles à toute action médicamenteuse. Ainsi s'expliquent de nombreux échecs dans la thérapeutique des accidents tertiaires du larynx.

La gomme pharyngée a un pronostic aussi réservé que

la gomme laryngée : les mutilations qu'elle détermine sont aussi graves, si le traitement est inefficace ou intervient trop tard.

II. — LES MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES

Les accidents primaires et secondaires sont combattus par les grands antisyphilitiques : mercure en injections de sels solubles ou insolubles (calomel, comme le voulait Fournier, en cas d'accidents menaçant la liberté de la respiration, huile grise) — intra-musculaires ou intra-veineuses (cyanure) — composés arsénicaux divers : hectine, arsénobenzènes, novarsénobenzènes, bismuth et ses dérivés. La localisation de l'affection ne modifie ni le mode d'administration, ni la dose du médicament. Quelques rares tentatives ont été faites dans le but de faire agir directement l'antisyphilitique sur la région lésée : Saint-Clair Thompson recommandait ainsi dans les formes phagédéniques des syphilides pharyngées des fumigations de calomel, dont quelques grains, placés dans une ampoule de verre, étaient chauffés avec une lampe à alcool.

Les accidents tertiaires relèvent d'un traitement analogue. Mercure et arsenic sont très souvent employés. L'iodure de potassium s'y associe le plus souvent. Il apparaît en effet comme le seul médicament qui dissolve, qui fonde les tissus syphilitiques.

Toutefois, Lermoyez, au sujet de son emploi en laryngologie, formulait en 1907 les réserves suivantes : « Il est une règle très dangereuse à violer : c'est de ne jamais prescrire l'iodure à des malades présentant des infl-

trations de l'espace sous-glottique, attendu que la moindre crise d'iodisme risquerait de provoquer dans leur larynx déjà rétréci une sténose complémentaire qui pourrait les tuer en peu d'instant. ». Aujourd'hui, il emploie les arsenicaux, mettant ainsi les malades à l'abri de tels accidents.

Cependant bon nombre de médecins restent fidèles à l'iodure, et l'ordonnent soit sous forme de sirop de Gibert, soit sous forme de sirop de Boutigny, soit encore suivant la formule indiquée par Moure.

Arsénobenzènes et novarsénobenzènes sont aujourd'hui couramment employés. Leur apparition dans la pratique laryngologique est signalée par quelques communications : Herzfeld (1911), Goodale (1913), Rimini (1922), malgré les accidents observés, les proclament supérieurs au mercure. Et Texier (in *Traité pratique d'Oto-Rhino-Laryngologie*) écrit : « Le traitement par les arsenicaux s'emploie couramment depuis quelques années dans les accidents tertiaires, aux mêmes doses qu'à la période secondaire. Nous avons pu constater les résultats surprenants qu'on obtient au bout de quelques injections chez des malades atteints de lésions diffuses du larynx. Il devra être la médication de choix dans les cas de laryngite suffocante ou de syphilis sténosante. »

III. — L'ACÉTYLARSAN

L'action thérapeutique de l'acétylarsan a déjà été étudiée dans diverses thèses : l'une de Bouche, une autre de Mahoux, celle de R. Martin, relative à la syphilis nerveuse ; bientôt celle de Goas sur la syphilis du nouveau-né.

Ces deux auteurs ont montré que les accidents primaires et secondaires régressent rapidement sous l'influence du traitement à l'acétylarsan : le chancre se dessèche et s'épidermise, les tréponèmes disparaissent, au bout de vingt-quatre heures, de la sérosité où leur présence avait été constatée, les plaques muqueuses ne tardent pas à se cicatriser. De plus la séro-réaction de Wassermann est susceptible d'être modifiée après un temps assez court, comme en font foi les observations de Bouche.

Par sa faible toxicité, sa tolérance parfaite, son emploi facile en injections sous-cutanées ou intra-musculaires, l'acétylarsan est un médicament précieux pour le médecin, comme pour le malade.

Nous avons étudié ses résultats dans le domaine de la spécialité et nous avons recueilli les neuf observations suivantes, portant sur des cas de syphilis du pharynx et du larynx.

C'est l'injection intra-musculaire qui a été employée. Les doses ont varié suivant la gravité des cas.

La solution utilisée contient 23,6 % de produit actif. Un centimètre cube correspond à 5 centigrammes d'arsenic. Les ampoules sont de 3 centimètres cubes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Dr Bosc, de Marseille)

Chancre de l'amygdale

A. X..., chancre de l'amygdale droite, présentant l'induration caractéristique et s'accompagnant d'adénopathie sous-maxillaire. Le malade est entré dans la période secondaire : roséole disséminée. En quatre injections faites en neuf jours (une injection tous les deux jours), on obtient la guérison clinique de ces accidents. La tolérance à l'Acétylarsan a été parfaite, bien qu'il n'y ait eu qu'un temps très court entre chaque injection.

OBSERVATION II

(Dr Arnaud, de Casablanca)

Gomme du voile du Palais

Jeune musulman, très robuste, Faradji ben Mohamed, d'une vingtaine d'années. Vient consulter le 18 novembre 1924.

Syphilitique ancien, traité autrefois par des injections de 914, mais n'ayant pas poursuivi, comme la plupart des indigènes, la cure de sa maladie, il présente actuellement une localisation tertiaire au niveau du voile du palais. C'est une infiltration gommeuse ulcéro-végétante de toute la muqueuse

de la voûte palatine, envahissant le voile, rendant la déglutition très difficile. Les végétations ont l'aspect de grains de raisins durs et petits, la muqueuse est ulcérée et suintante entre les végétations. L'haleine est extrêmement fétide. Pas de lésion de la langue, ni des autres portions de la muqueuse buccale. On décide de traiter cette lésion grave à l'Acétylarsan et d'employer de fortes doses, le cœur et le rein du malade fonctionnant parfaitement.

Le 19 octobre : 3 ampoules d'Acétylarsan intra-musculaire.

Le 21 : 2 ampoules.

Malgré de semblables doses, administrées à intervalle rapproché, le malade ne signale aucun malaise. Ni réaction générale, ni locale.

Le 25 octobre, 2 ampoules sont injectées de nouveau. L'amélioration est considérable : affaissement des bourgeons, disparition de la dysphagie. Le malade peut manger du pain.

Le 27 octobre, 2 autres ampoules. Le malade convoqué pour le 29, ne revient pas, malgré les instances du médecin pour continuer le traitement. Quelque temps après, on apprend de lui, au hasard d'une rencontre, qu'il a repris ses occupations : il est complètement guéri, mange et fume comme par le passé.

Le 15 mars 1925, le malade est revu. Il n'y a pas eu de récédive.

OBSERVATION III

(Thèse de Bouche)

Gomme du voile du palais

F. J. (33 ans), présente une large ulcération gommeuse du voile du palais s'étendant de chaque côté de la luette sur les deux piliers. A la jambe gauche, on trouve une gomme à la période de crudité et, sur la cuisse, un large cercin papuleux. Traitement antérieur en 1919 par 5 injections de 914.

Wassermann positif.

20 juillet : 0 gr. 50 d'Acétylarsan (soit 2 centimètres cubes de solution).

28 juillet : 0 gr. 50.

5 août : 0 gr. 60 (soit environ 2 cc. $\frac{1}{2}$ de la solution).

19 août : 0 gr. 70 (soit à peu près 3 cc. de la solution).

1^{er} septembre : 0 gr. 50.

La première injection a congestionné toutes les lésions et fait apparaître une légère rougeur cutanée au niveau de gommes insoupçonnées au premier examen. Dès le 1^{er} août, la cicatrisation de la gomme du voile est presque complète. Elle est terminée le 5, soit en quinze jours.

OBSERVATION IV

(Dr Duru, de Medroma, département d'Oran)

Laryngite syphilitique

Femme indigène de 50 ans environ, atteinte de laryngite syphilitique.

Ne pouvant pour des raisons anatomiques particulières à cette malade pratiquer d'injections intra-veineuses, on utilise l'Acétylarsan en injections intramusculaires. Dix injections consécutives, de trois jours en trois jours, amènent la guérison.

OBSERVATION V

(Dr Duru, de Medroma)

Fillette indigène de 8 ans. Laryngite syphilitique. Dix injections intramusculaires d'acétylarsan lui sont faites, une tous les quatre jours. Amélioration rapide et guérison.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance du Dr Rehattu)

Paralysie des dilateurs de la glotte d'origine syphilitique

R. F., 30 ans, se présente le 6 février 1925 à la consulta-

tion de Laryngologie pour une dyspnée laryngée, avec tirage et cornage, qui nécessite son admission d'urgence.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Elle n'a pas eu de maladie dans son enfance ; mariée à 19 ans, elle a eu une fille bien portante. Pas de fausse couche. Mari en bonne santé.

Depuis deux ans, elle présente de la dyspnée par accès et sa voie est devenue moins forte tout en restant claire.

Ces troubles se sont accentués graduellement. Elle a consulté un médecin pour la première fois il y a une dizaine de jours.

À l'entrée, l'examen laryngoscopique montre les cordes vocales en adduction, ne s'écartant pas de plus d'un millimètre. La trachéotomie est pratiquée quelques heures après son entrée, sous anesthésie locale, sans incident.

Le lendemain, la malade est dans un état satisfaisant. Pas de fièvre. Même aspect au miroir laryngé.

Rien d'anormal, à l'examen des différents appareils.

Les réflexes tendineux sont normaux. Les pupilles, égales, réagissent bien à la lumière.

Abolition du réflexe oculo-cardiaque.

À la radioscopie, rien d'anormal dans le médiastin.

La réaction de Bordet-Wassermann est très positive. On institue un traitement au Bismuthoïdol. Deux séries sont faites. La dernière est suivie d'une série d'injections intramusculaires d'Acétylarsan : deux ampoules de 3 cc. par semaine, le mercredi et le vendredi. Amélioration progressive. 15 injections de 3 cc. du 27 mai au 15 juillet.

Le 20 juillet, la malade peut maintenir sa canule bouchée sans avoir de dyspnée.

On note à l'examen laryngoscopique que les deux cordes vocales s'écartent d'environ 2 millimètres.

Une autre série d'Acétylarsan est faite.

Le 8 octobre, la malade est revue, elle peut rester plusieurs heures avec sa canule obturée. La mobilité des cordes s'est améliorée légèrement depuis le dernier examen, mais on ne peut encore songer à décanuler la malade.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance du Dr Rebattu)

Paralysie des Dilatateurs de la Glotte d'origine syphilitique

J. M. L., 55 ans, manœuvre. Est envoyé dans le service de laryngologie de l'Antiquaille parce que depuis un mois, il a une sensation de corps étranger au niveau du larynx et qu'il éprouve de la dyspnée au moindre effort. Ces troubles se sont aggravés ces jours derniers : les crises dyspnéiques surviennent sans cause appréciable.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou personnels. Il nie la syphilis. Il a contracté le paludisme au Tonkin où il est resté deux ans.

L'examen laryngoscopique montre l'immobilité complète de la corde vocale droite dans une situation paramédiane. La corde vocale gauche, dans les mouvements de phonation, vient s'accoler contre la droite, mais dans l'inspiration, elle ne s'en écarte que de deux millimètres.

Le malade présente par moments un peu de cornage. La voix est normale, un peu saccadée cependant.

Rien d'anormal du côté du cœur et des poumons.

La radioscopie ne révèle rien de particulier.

Du côté du système nerveux, on note l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens, l'abolition du réflexe pupillaire à la lumière, un peu d'ataxie du côté des membres inférieurs, avec un signe de Romberg positif.

Une autre série d'Acétylarsan est faite du côté des membres inférieurs avec un signe de Romberg positif.

Abolition du réflexe oculo-cardiaque.

La réaction de Bordet-Wassermann est très positive.

L'examen du liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire donne les résultats suivants :

Albumine : 0.60.

Lymphocytes : 6 par millimètre cube sans aucun autre élément cellulaire.

B. Wassermann très positif.

On institue un traitement à l'Acétylarsan en injections intramusculaires.

Le 27 mai : première injection de 3 cc. 15 autres injections jusqu'au 17 juillet.

Le 25 août 1925. — Le malade est très amélioré. Il ne présente plus ni tirage, ni cornage. Il a pu reprendre son travail depuis près d'un mois.

Au miroir, on constate que la corde vocale gauche a retrouvé une mobilité presque normale et que la corde droite commence à pouvoir s'écarter de 1 à 2 millimètres de la ligne médiane.

Le 2 septembre 1925. — Le malade qui a eu une nouvelle série d'injections d'acétylarsan est en excellent état ; même image laryngoscopique.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Lannois)

Laryngite syphilitique. Trachéotomie d'urgence.

Paralysie de la corde vocale droite

B. P., 44 ans. Malade de constitution faible ayant été soignée, il y a 5 ans, pour des crises de coliques hépatiques qui ne se sont pas renouvelées depuis. En janvier 1924, la malade est soignée pour des douleurs intercostales. Elle est vue en mars 1924 par le Dr Gaillard pour des céphalées. La malade est mariée, mère de trois enfants, bien portants et n'a pas eu de fausses couches.

Examen du 16 février 1925.

L'affection actuelle semble avoir débuté, il y a un mois environ à la suite d'un « coup de froid », par un enrouement progressif et une extinction lente de la voix. Il y a huit jours, apparition de crises de suffocation diurne, tirage, cornage, pas de cyanose. Ces accès deviennent nocturnes et se répètent toutes les deux heures.

La malade est apyrétique.

À l'entrée, malade pâle, anémiée ; extinction presque totale de la voix, dyspnée avec tirage et cornage.

On constate sur le voile du palais, du côté droit et dans la loge amygdalienne du même côté, l'existence d'une série de petites excavations cryptiques, en cupule.

Laryngoscopie : C. V. D. en adduction complète, rouge, immobile ; œdème sous-glottique ; la C. V. G. est un peu plus mobile que C. V. D. est moins rouge, mais elle est aussi

œdématisé. Les aryténoïdes et les replis aryténo-épiglottiques de chaque côté sont œdématisés. Rien d'anormal du côté de l'épiglotte et des bandes ventriculaires.

Les pupilles réagissent mal à la lumière ; leurs contours sont irréguliers.

Le 16 février au soir. Trachéotomie. Injection de 914.

Le 17, prise de sang pour Wassermann. Urines : ni sucre, ni albumine, injection de 3 cc. d'acétylarsan.

Le 20 : deuxième injection.

Le 23 : troisième injection. Ablation de la canule. La malade, quoique très améliorée, présente encore une certaine dyspnée qui engage à remettre la canule la nuit.

Le 25 février : suppression définitive de la canule

A l'examen : hémilarynx droit toujours paralysé, œdème sous-glottique bilatéral, voix bitonale.

Radioscopie : médiastin : rien d'anormal, obscurité du sommet droit.

Le 26 février : 3 cc. d'acétylarsan.

Le 2 mars : 3 cc. d'acétylarsan.

Le 5 mars : 3 cc. d'acétylarsan.

Le 7 mars, la plaie de trachéotomie est presque complètement cicatrisée. La malade se trouve notablement améliorée. Il n'y a plus de dyspnée. La voix a repris son intensité, mais redevient bitonale à la longue. L'examen laryngoscopique ne montre aucune modification ; on note sur la face latérale droite de la trachée l'apparition d'un bourgeon qui semble venir de l'ancienne cicatrice de trachéotomie.

Le 9 mars : 3 cc. d'acétylarsan. La malade rentre chez elle mais reviendra pour continuer son traitement.

Le 14 mars : 3 cc. La malade signale que la dernière injection a été suivie d'une très forte diarrhée.

Le 17 : 1 cc. $\frac{1}{2}$ seulement, à cause de ce dernier incident.

La voix est encore enrouée. Mais la mobilité de C. V. D. revient, restant incomplète cependant, surtout à l'abduction. L'aryténoïde droit est un peu tuméfié et semble sur un plan plus antérieur que l'aryténoïde gauche.

Le 24 mars, la malade revient avec de nouveaux phénomènes d'oppression.

A l'examen : cordes vocales blanches. La C. V. D. est nettement moins mobile que C. V. G. Au-dessous d'elle, un gonflement de la partie latérale de la trachée obstrue les trois quarts de la lumière du conduit aérien. Une nouvelle injection d'acétylarsan (3 cc.) est faite ce jour-là et répétée le 29 mars.

Cependant, les signes fonctionnels s'accroissent et les signes physiques se modifient ainsi : paralysie complète de C. V. D, le bourgeon intratrachéal obstrue presque totalement la trachée. On décide de faire une série de 914.

La tuméfaction intratrachéale a diminué, sans disparaître complètement. Il persiste une parésie de la corde vocale droite. La malade revue vers la mi-juillet par le Dr Gaillard présente toujours ces mêmes signes.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le Dr Sargnon)

Syphilis tertiaire du larynx

M. H., 40 ans.

Antécédents personnels : spécifié il y a quinze ans. Marié, pas d'enfants. Bonne santé habituelle. Le malade présente depuis son jeune âge une certaine gêne nasale. Il n'est pas sujet aux angines. Mobilisé pendant la guerre, il a eu une bronchite. Il n'a pas été gazé. Le malade vient consulter le 5 août 1925 pour un enrouement qui dure depuis un mois, et s'accompagne depuis trois ou quatre jours d'une certaine difficulté pour avaler. La respiration est assez pénible.

Urines : pas d'albumine.

Examen du larynx :

Le larynx est oblique au palper. Il n'y a ni adénopathie sterno-cleido-mastoïdienne, ni adénopathie sous-maxillaire. La laryngoscopie révèle : une infiltration de tout l'hémilarynx droit et de l'aryténoïde droit, des végétations sous-glottiques, qui ont un aspect papillomateux et provoquent une grosse sténose laryngée.

La dyspnée apparaît nettement dans l'effort. L'auscultation pulmonaire est négative.

La radioscopie (Dr Malet) confirme cette auscultation, signale un peu d'éréthisme cardiaque et surtout un léger élargissement cylindrique des gros vaisseaux de la base. En position oblique antérieure droite apparaît une grisaille du tiers supérieur du médiastin postérieur.

Le 5 septembre 1925 : injection intrafessière d'un centimètre cube $\frac{1}{2}$ d'acétylarsan.

Le 7 septembre 1925, le malade est revu. La première injection a été bien supportée. Cependant légère poussée fébrile dans la soirée (38°3) d'hier ; ce matin, 37°3. La voix est plus claire, l'œdème laryngé a diminué.

Une injection de 2 cc. $\frac{1}{2}$ est faite.

Le 10- septembre 1925. L'oppression a totalement disparu, de même que l'œdème laryngé. Les végétations sous-glottiques persistent. Examen des urines : pas d'albumine. Troisième injection : 2 cc. $\frac{1}{2}$.

Le 13 septembre 1925, un petit fragment des végétations sous-glottiques, de la grosseur du bout du petit doigt, s'élimine seul. Quatrième injection : 2 cc. $\frac{1}{2}$.

Quatre autres injections sont encore faites, en respectant le même intervalle entre chacune, soit 3 trois jours. Puis le malade part en voyage.

En octobre, nouvelle série de 12 injections bien supportées de 2 cc. $\frac{1}{2}$: 2 par semaine. Pas d'albumine dans les urines. Le larynx est complètement guéri.

LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Nous pouvons dire que l'acétylarsan a montré un maximum d'efficacité dans huit sur neuf des cas précédents : un cas de chancre de l'amygdale, deux cas de gomme du voile du palais, deux cas de laryngite syphilitique, deux cas de paralysie des dilatateurs de la glotte, un cas de syphilis tertiaire du larynx.

Dans l'observation II, l'intervention thérapeutique fut extrêmement énergique. Chaque ampoule contenant 3 centimètres cubes et chaque centimètre cube, 23 centigrammes 6 d'acétylarsan, le malade reçut le premier jour

du traitement, une dose de 2 gr. 10 d'acétylarsan, soit environ 45 centigrammes d'arsenic. Le surlendemain la dose injectée, quoique moindre, restait cependant élevée. Le malade fut blanchi en dix jours, sans avoir présenté de phénomènes d'intolérance.

L'observation III constitue aussi un succès rapide. Mais ici les doses furent moins fortes, plus espacées.

Les observations VI et VII sont des exemples de ce que peut faire l'acétylarsan dans des manifestations extrêmement résistantes, puisque dues vraisemblablement à une atteinte neuro-méningée. Le traitement sera, en de tels cas, précoce, rapide, intensif, si l'on veut arracher le malade à sa destinée, qui tenait naguère dans ce dilemme : mort brusque ou trachéotomie et condamnation au port permanent de la canule.

L'observation III de Lermoyez et Ramadier, dans laquelle la dyspnée datait d'un mois et que l'on peut rapprocher de notre observation VII, montre un succès complet du traitement, tandis que celui-ci resta impuissant dans un cas, cité par les mêmes auteurs, où la dyspnée était vieille de dix mois. Aussi convient-il d'agir vite. Les doses d'arsenic, progressivement croissantes et rapidement élevées sont donc d'une nécessité impérieuses, surtout si l'on a conscience d'arriver à temps ; elles ne seront limitées que par l'intolérance de l'organisme. Or nous savons, d'après les études antérieures, nous voyons par l'observation II que l'acétylarsan se prête tout particulièrement à cette tactique de l'arsénothérapie massive.

L'observation IX montre l'efficacité de l'acétylarsan dans un cas de syphilis tertiaire du larynx. Deux jours après la première injection, qui n'était cependant que d'un centimètre cube et demi — soit 35 centigrammes 4 d'acétylarsan — la voix était déjà plus claire et l'œdème laryngé avait diminué. Au bout de neuf injections, régulièrement faites de trois en trois jours, tout était rentré dans l'ordre. Un seul phénomène d'intolérance fut observé : une poussée fébrile ($38^{\circ}3$).

Par contre, l'observation VIII constitue un échec. L'acétylarsan qui avait semblé au début atténuer les symptômes fonctionnels se montra impuissant par la suite. Nous nous trouvons là en présence d'un cas de résistance particulière des lésions au médicament, comme il s'en présente de temps à autre en thérapeutique clinique. En outre, quelques injections furent suivies de diarrhée. Un traitement au novarsénobenzol améliora la malade : les signes physiques diminuèrent, mais une parésie de la corde vocale droite subsista et au mois de juillet 1925, le bourgeon intra-trachéal n'avait pas complètement disparu.

CHAPITRE IV

POSOLOGIE DE L'ACÉTYLARSAN

Les travaux antérieurs, les observations précédentes, nous permettent de codifier la posologie de l'acétylarsan de la façon suivante :

Il convient, tout d'abord, de tenir compte de certains principes généraux.

L'acétylarsan qui possède une teneur élevée en arsenic est susceptible, malgré une élimination particulièrement rapide, de donner les accidents de la saturation arsenicale. Tout traitement sera donc précédé d'un examen clinique général et surtout d'un examen des fonctions hépatiques et rénales. Lorsque celles-ci seront déficientes, la plus grande prudence sera de règle : on s'en tiendra aux doses faibles et espacées, en particulier en cas d'albuminurie.

Si l'acétylarsan apparaît comme le mieux toléré des arsenicaux, il n'en est pas moins vrai qu'il peut déterminer l'apparition de certains phénomènes d'intolérance :

poussée thermique fugace, état nauséux, vomissements, diarrhée. Aussi convient-il de tâter la susceptibilité du malade par une injection d'épreuve (1 centimètre cube).

Mode d'emploi. — L'acétylarsan s'emploie en injections sous-cutanées ou intra-musculaires profondes. L'indolence est absolue : la tolérance locale parfaite.

Traitement d'assaut. — Chez un adulte exempt de toute tare organique, le traitement d'assaut sera réalisé de la façon suivante :

Une première injection, dite d'épreuve, à la dose d'un centimètre cube, soit 0 gr. 23 d'Acétylarsan ou 5 centigrammes d'arsenic.

Si cette injection d'épreuve est bien supportée, on fera au malade deux fois par semaine (traitement bi-hebdomadaire) une injection de 3 centimètres cubes, soit 0 gr. 70 d'acétylarsan et 0 gr. 15 d'arsenic. Le nombre d'injections est de 16 ; par conséquent, la durée de la série est de huit semaines. La dose totale d'acétylarsan administrée est de 11 grammes 20, ce qui correspond à 2 grammes 40 d'arsenic. Ce mode d'administration est celui qui réalise le mieux l'imprégnation arsenicale et qui par suite doit être choisi dans la grande majorité des cas.

Si le sujet paraît très vigoureux, si les exigences de son métier sont incompatibles avec le traitement bi-hebdomadaire, on adoptera le mode suivant (traitement hebdomadaire) : 5 centimètres cubes, soit 1 gr. 15 d'acétylarsan ou 0 gr. 25 d'arsenic, une fois par semaine. La série complète sera de dix injections, la durée du traitement, de dix semaines, la dose totale d'acétylarsan et d'arsenic

administrée sensiblement égale à celle du traitement bi-hebdomadaire, ci-dessus indiquée.

Une nouvelle série d'injections, subordonnée aux indications de la clinique et de la courbe sérologique sera faite, après un repos de trois à quatre semaines. Après la première séro-réaction négative, il sera utile de faire encore une ou deux séries de consolidation.

Traitement d'entretien. — Au cours du traitement d'entretien, l'acétylarsan sera avantageusement employé en alternance avec le mercure et le bismuth.

CONCLUSIONS

I. — L'Acétylarsan est le para-oxy-méta-acétyl-amino-phénylarsinate de diéthylammonium.

Il renferme 21 % d'arsenic ; soit 5 egr. par cc. de solution usuelle.

II. — Il exerce une heureuse influence sur la régression des accidents syphilitiques.

III. — Il est caractérisé par :

a) la facilité d'administration : solution stable, voie intramusculaire ;

b) l'indolence de l'injection : résorption parfaite sans phénomènes locaux ;

c) la tolérance remarquable : absence de crises nitroïdes et de tout accident grave.

IV. — Dans la syphilis du pharynx et du larynx, nous avons fait les mêmes constatations. Son action est aussi rapide et aussi intense que celle des autres arsénicaux, novarsénobenzènes en particulier.

V. — L'Acétylarsan présente cette précieuse particularité qu'il ne provoque pas d'accidents graves. Les seuls

phénomènes d'intolérance observés sont bénins et consistent en : diarrhée, généralement passagère — vomissements, plus rares — et quelquefois poussées fébriles brusques.

VI. — A titre d'indication, voici la posologie du médicament, chez un adulte exempt de toute tare organique :

Une ampoule de 3 centimètres cubes, deux fois par semaine, jusqu'à une dose totale de 12 grammes d'Acétylarsan (chaque centimètre cube en contient 23 centigrammes 6), soit 15 ampoules. — Nouvelle série d'injections au bout de trois semaines, basée sur l'évolution des accidents locaux ou généraux et les indications de la courbe sérologique.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
Jean LÉPINE.

VU :

Le Président de thèse :
D. LANNOIS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 18 novembre 1925.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

AUDRY. — *Précis élémentaire des Maladies Vénériennes*. Paris, Baillière, 1922.

AUGAGNEUR et CARLE. — *Précis des Maladies Vénériennes*. (Collection Testut). Paris, Doin, 1913.

BABBITT. — *Traitement de la syphilis au point de vue otorhino-laryngologique*. O. R. L. internationale, 1924, p. 344 (analyse).

BLANCHARD. — *Du traitement antisypilitique en O-R-L*. Annales des Maladies de l'Oreille, du Nez, du Larynx et du Pharynx, 1924, p. 829.

BOUCHE. — *Traitement de la Syphilis par l'Acétylarsan*. Thèse de Lyon, 1922-1923.

CANESTRO. — *Le 606 et la syphilis du cavum bucco-pharyngé*. Annales des Maladies de l'Oreille, du Nez, du Larynx et du Pharynx, année 1912, 1^{re} livraison, p. 69.

CASTEX. — *Maladies du Larynx, du Nez et des Oreilles*. Paris, Baillière, 1907.

CHATELLIER, MAHOUX et VALDIGUÉ. — *L'Acétylarsan dans le Traitement de la Syphilis*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, n° 5, mai 1923, p. 277.

CHATELIER et LAURENTIER. — *Acétylarsan et liquide céphalo-rachidien*. Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 nov. 1923, p. 447.

CHAUFFARD. — *La Syphilis tertiaire du Larynx*. Journal des Praticiens, 27 février 1904, p. 132-134.

CHAUFFARD et VIOLLET. — *La Syphilis laryngée*. Gazette des Hôpitaux, 9 juin 1904, p. 649-652.

COLLET. — *Notions de laryngoscopie utiles au médecin*. Paris, Masson, S. D.

COLLET. — *Paralysie des dilatateurs du Larynx dans la syphilis sans Tabès*. J. de Méd. de Lyon, 5 sept. 1922, n° 64.

DOUVILLE. — *Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes dans les affections des animaux domestiques*. Thèse de Lyon, 1922-1923.

FOURNEAU. — *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 9, sep. 1921. p. 571.

FOURNIER (A.). — *Traité de la Syphilis* (tomes I et II), Paris, Rueff, 1898.

FOURNIER (A.). — *Les chancres extra-génitaux*. Paris, Rueff et C^{ie}, 1897.

— *Sur la valeur de la dysphagie dans le diagnostic de la syphilis de l'arrière-gorge*. Lyon Médical, 1892, p. 145-181.

GAREL. — *Les Laryngites chroniques. Etude clinique et thérapeutique*. (Monographies oto-rhino-laryngol. internat.). Les Presses universitaires de France, 1921, n° 4.

GAUTIER (A.). — *De l'emploi des sels arsénicaux organiques*. C. R. Académie de Médecine, 8 nov. 1910.

— *Sur les arsénicaux organiques et l'histoire de leurs emplois dans la Syphilis et dans les maladies à Spirochètes*. Bull. de la Société Médic. des Hôpitaux de Paris, 18 nov. 1910.

GAUTIER (L.). — *Traitement de la Syphilis laryngée, en particulier des sténoses laryngées par le tubage*. Thèse de Lyon, 1897-1898.

GERBER. — *L'action du salvarsan sur la syphilis des voies respiratoires supérieures, etc.* Annales des Maladies de l'Oreille, du Nez, du Larynx et du Pharynx, année 1912, tome I, p. 218.

GLAS. — *Syphilis du larynx et arsénobenzol*. Annales des Mal. de l'O., du N., du Lar. et du Phar., année 1912, tom. I, p. 180.

GOLOVOTCHINER. — *Deux cas de syphilis maligne à localisation buccale et pharyngée traités par le salvarsan*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., année 1912, tome II, p. 102.

GOODALE. — *Les indications du salvarsan dans la syphilis du nez et de la gorge*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., année 1913, t. II, p. 591.

GOUGUENHEIM. — *Travaux de Rhino-Laryngologie*. Paris, Masson, 1905.

GOURVITCH. — *Du traitement de la Syphilis des voies respir. sup. par l'arsénobenzol*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., année 1911, p. 268.

GRIOLLET. — *La médication arsenicale organique dans les anémies*. Thèse, Lyon, 1925.

GRUNWALD. — *Atlas-Manuel des Maladies du Larynx*, 2^e édit. fr., traduct. de Castex et Collinet. Paris, Baillière, 1903.

HALLE. — *Syphilide gommeuse de la trachée. Discussion sur la valeur du salvarsan*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., année 1911, p. 372.

HENRY. — *La Syphilis tertiaire de la gorge*. Thèse de Paris, 1893-94.

HERZFELD. — *Sur l'emploi du salvarsan en Rhino-Laryngologie*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., année 1911, p. 902.

JOURDANET. — *De la dysphagie douloureuse prolongée dans le diagnostic de la Syphilis de l'Arrière-Gorge*. Thèse de Lyon, 1897-98.

KAYSER. — *Diagnostic und Therapie der Kehlkopfs-Nasen-und Ohrenkrankheiten*. Berlin, Karger, 1901.

LACAPÈRE. — *Le Traitement de la Syphilis par les composés arsénicaux*. Paris, Masson, 1918.

LANNOIS. — *Précis des Maladies de l'Oreille, du Nez, du Pharynx et du Larynx* (collection Testut), t. II, Paris, Doin, 1908.

LANNOIS et GAILLARD. — *La Syphilis Nasale et son Traitement* (Monographies O-R-L internat., n° 12). Les Presses Universitaires de France, Paris, S. D.

LATHOUPHIS. — *Gommes syphilitiques du Larynx*. Thèse de Paris, 1884-85.

LAUTMANN. — *Traitement de la Syphilis des voies respir. sup.* Annales des Maladies de l'Or., du N., du Lar. et du Phar., nov. 1909.

LAURENS. — *Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien*. Paris, Masson, 1912.

LAURENT. — *Traitement de la Syphilis par l'oxycétylamino-phényl-arsinate organique*. Annales des Maladies Vénériennes, Juillet 1923, n° 7, p. 497.

LENNOX-BROWNE. — *Traité des Maladies du Larynx, du Pharynx et des Fosses Nasales*. Paris, Baillière, 1891.

LERMOYEZ. — *Action comparative du traitement mercuriel et du traitement mixte dans la Syphilis du Larynx*. Bull. de la Société Médic. des Hôp. de Paris, 5 juillet 1907.

- LERMOYER et RAMADIER. — *La paralysie respiratoire du larynx est un syndrome de syphilis*. Presse Médicale, 13 janvier 1923, p. 33.
- LUBET-BARBON. — *A propos d'un cas de syphilis tertiaire du Larynx*. O-R-L internationale, 1921, p. 9.
- MAHOÛX. — *Le Traitement de la Syphilis par l'Acétylarsan*. Thèse de Toulouse, 1923-24.
- MANCIOLI. — *Le 606 en O-R-L*. Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar. Année 1912, tome I, p. 69.
- MARTIN (R).. — *L'acétylarsan dans la syphilis nerveuse*. Th., Lyon, 1925.
- MENDEL. — *Etude de la laryngite syphilitique secondaire*. Thèse de Paris, 1893-94.
- MICHEL (Carl.). — *Du Traitement des Maladies de la Gorge et du Larynx*. Bruxelles, Manceaux, 1884.
- MIGNARD. — *Contribution à l'étude de la syphilis tertiaire du Naso-pharynx*. Thèse de Bordeaux, 1902-1903.
- MOURE. — *Leçons sur les Maladies du Larynx*. Paris, Doin, 1890.
- MOURE. — *Traité élémentaire et pratique des Maladies de la Gorge, du Pharynx et du Larynx*. Paris, Doin, 1904.
- PORTMANN. — *Consultations oto-rhino-laryngologiques du praticien*. Paris, Doin, 1923.
- POYET. — *Manuel pratique de Laryngoscopie et de Laryngologie*. Paris, Doin, 1883.
- RÉTHI. — *Die Krankheiten des Kehlkopfes*. Leipzig. Deuticke, 1901.
- REVOL. — *Syphilis tertiaire du Larynx*. Thèse de Lyon, 1904-1905.

RIMINI. — *Sur l'action du salvarsan dans la syphilis laryngée.*
Annales des Mal. de l'Or., du N., du Lar. et du Phar.,
année 1922, p. 216.

TEXIER. — *La Syphilis du Larynx.* In Traité pratique d'Oto-
Rhino-Laryngologie, publié par MM. Lannois, Lermoyez,
Moure et Sebileau. Paris, Doin, 1921, p. 377.

THORAL. — *Recherches sur la fixation et l'élimination de
l'acétylarsan.* Thèse de Lyon, 1924-25.

VIARD. — *Contribution à l'étude de la Syphilis tertiaire de
l'Arrière-Gorge.* Thèse de Paris, 1886-87.

VIGNAL. — *La voie sous-cutanée dans l'administration des ar-
sénobenzènes.* Thèse de Bordeaux, 1922-23.

WYLIE. — *Diagnosis and treatment of tuberculosis, syphilitic
and malignant disease of the Larynx.* Med. Press. Lond.,
1920.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE I. — La Médication arsenicale.....	11
I. — Historique	11
II. — Les Arsenicaux organiques. Les arsénobenzè- nes et l'acétylarsan	12
III. — Etude expérimentale de l'acétylarsan.....	20
IV. — Etude toxicologique de l'acétylarsan.....	20
CHAPITRE II. — Syphilis du Pharynx et du Larynx.....	22
I. — La Syphilis du Pharynx.....	22
II. — La Syphilis du Larynx	28
CHAPITRE III. — Traitement de la Syphilis du Pharynx et du Larynx	41
I. — Traitement local et Traitement général.....	41
II. — Les médicaments spécifiques	43
III. — L'acétylarsan	44
OBSERVATIONS	46
RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES	54
CHAPITRE IV. — Posologie de l'Acétylarsan.....	57
CONCLUSIONS	60
BIBLIOGRAPHIE	63

VILLEFRANCHE
IMPRIMERIE DU « RÉVEIL »
